

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 277/24, A61K 31/425, C07D 277/30, 417/04, A61K 31/44, C07D 277/26, 417/06	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/08830 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. März 1998 (05.03.98)
---	-----------	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/04422

(22) Internationales Anmeldedatum: 13. August 1997 (13.08.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 34 408.5	26. August 1996 (26.08.96)	DE
96113739.5	28. August 1996 (28.08.96)	EP

(34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: AT usw.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).

(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): AM-SCHLER, Hermann; Hohenhewenstrasse 19, D-78315 Radolfzell (DE). MARTIN, Thomas; Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz (DE). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). GUTTERER, Beate; Allensbacher Strasse 6b, D-78476 Allensbach (DE). THIBAUT, Ulrich; Egger Wiese 14, D-78464 Konstanz (DE). HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, D-78467 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard; Flurweg 3a, D-78464 Konstanz (DE). HÄFNER, Dietrich; Beethovenstrasse 5, D-78464 Konstanz (DE). KLEY, Hans-Peter; Im Weinberg 3b, D-78476 Allensbach (DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÄR, Thomas [DE/DE]; Blarerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: THIAZOLE DERIVATIVES USEFUL AS SELECTIVE INHIBITORS OF PDE-IV

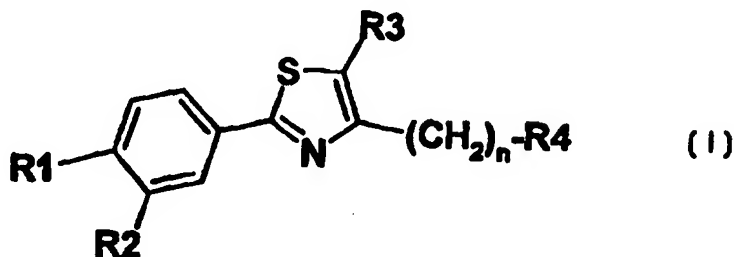
(54) Bezeichnung: THIAZOL-DERIVATE ALS SELEKTIVE INHIBITOREN DER PDE-IV

(57) Abstract

Compounds having the formula (I), in which R1, R2, R3, R4 and n have the meanings given in the description, are new effective bronchotherapeutic agents.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R3, R4 und n die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Bronchialtherapeutika.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NI	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

THIAZOL-DERIVATE ALS SELEKTIVE INHIBITOREN DER PDE-IV

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Thiazol-Derivate, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

Bekannter technischer Hintergrund

In der japanischen Patentschrift JP 46-15935 werden substituierte 4-(Carboxyphenyl)thiazole und ihre Verwendung zur Behandlung von Thrombose, Arteriosklerose, Magengeschwüren und Hypersekretion beschrieben. In den europäischen Patentanmeldungen EP 0 513 387 und EP 0 600 092 werden unter anderem 2-(substituiertes Phenyl)thiazolderivate und ihre Verwendung als Inhibitoren der Sauerstoffradikalfreisetzung durch Neutrophile beschrieben. Die Verbindungen werden daher als geeignet zur Behandlung akut entzündlicher Prozesse wie Ischämien und Reperfusionsschäden beschrieben.

In der internationalen Patentanmeldung WO94/12461 werden 4-substituierte Catecholdiether, die in 4-Position unter anderem mit Thiazolderivaten substituiert sind, und ihre Verwendung als Inhibitoren der Phosphodiesterase IV beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die neuen, nachfolgend näher beschriebenen Thiazol-Derivate, die sich von den vorveröffentlichten Thiazolen insbesondere durch die Substituenten am 2-Phenylring und durch die Substituenten in 4-Position des Thiazolrings unterscheiden, selektive Inhibitoren der Phosphodiesterase IV sind.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I (siehe beigelegtes Formelblatt), worin

- R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Phenyl-1-4C-alkoxy, 2-Indanyloxy, 2-Tetrahydronaphthalinyloxy oder 2-Norbormanyloxy bedeutet,

- R3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
- R4 einen durch R41, R42 und R43 substituierten Phenylring bedeutet, einen durch R44, R45 und R46 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Thiophen und Furan oder einen durch R44 und R45 substituierten Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R43 Wasserstoff, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Hydroxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl oder 1-4C-Alkoxy und
- R46 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
- n 0, 1 oder 2 bedeutet,
- wobei n nicht 1 oder 2 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,
- die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthält. Als Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen seien hierbei beispielsweise genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

3-5C-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy.

Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy-, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt.

3-7C-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

3-7C-Cycloalkylmethoxy steht beispielsweise für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy bevorzugt sind.

Phenyl-1-4C-alkoxy steht für einen der oben genannten 1-4C-Alkoxyreste, der durch den Phenylrest substituiert ist. Beispielhaft genannt seien der Benzyloxy- und der Phenethoxyrest.

Halogen im Sinne der Erfindung sind Fluor, Chlor, Brom und Jod.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

Als Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste seien beispielsweise der Methylamino-, der Dimethylamino-, der Ethylamino-, der Diethylamino-, der Propylamino- und der Isopropylaminorest genannt.

Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste gebunden ist. Beispielhaft genannt seien der Methylaminocarbonyl-, der Dimethylaminocarbonyl- und der Ethylaminocarbonylrest.

Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl steht für eine Sulfonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste gebunden ist. Beispielhaft genannt seien der Methylaminosulfonyl-, der Dimethylaminosulfonyl- und der Ethylaminosulfonylrest.

Als 1-4C-Alkylcarbonylaminorest sei beispielsweise der Acetylaminorest (-NH-CO-CH_3) genannt.

1-4C-Alkoxycarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxycarbonyl- ($\text{CH}_3\text{O-CO-}$) und der Ethoxycarbonylrest ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-CO-}$) genannt.

1-4C-Alkylcarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Acetylrest ($\text{CH}_3\text{CO-}$) genannt.

1-4C-Alkylcarbonyloxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom einen 1-4C-Alkylcarbonylrest. Beispielsweise sei der Acetoxyrest ($\text{CH}_3\text{CO-O-}$) genannt.

Hydroxy-1-4C-alkyl steht für vorstehend genannte 1-4C-Alkylreste, die durch eine Hydroxylgruppe substituiert sind. Beispielsweise seien der Hydroxyethyl- und der Hydroxymethylrest genannt.

1-4C-Alkylsulfonyl steht für eine Sulfonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Methylsulfonylrest ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-}$) genannt.

1-4C-Alkoxysulfonyl steht für eine Sulfonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxysulfonyl- ($\text{CH}_3\text{O-SO}_2\text{-}$) und der Ethoxysulfonylrest ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-SO}_2\text{-}$) genannt.

Die Anknüpfung des Substituenten R₄ an den Rest der Verbindungen der Formel I kann über jede geeignete Ringposition des Phenylrings bzw. des Heterocyclus erfolgen, wobei die Anknüpfung der Heterocyclen nicht über ein Ringheteroatom erfolgt.

Beispielhaft für R₄ seien die Reste Phenyl, 4-Acetamido-2-hydroxyphenyl, 6-Acetamido-3-nitrophenyl, 3-Acetoxyphenyl, 5-Acetyl-2,4-dihydroxyphenyl, 3-Acetylphenyl, 3-Amino-4-hydroxyphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 3,5-Diaminophenyl, 2-Brom-4-carboxy-5-hydroxyphenyl, 2-Carboxy-5-chlorphenyl, 3-Carboxy-4-hydroxyphenyl, 2-Carboxyphenyl, 3-Carboxyphenyl, 4-Carboxyphenyl, 2-Cyanophenyl, 3-Cyanophenyl, 3,5-Diacetoxyphenyl, 3,5-Diacetylphenyl, 2,4-Dihydroxy-3-methylphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxy-3-carboxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 2-Hydroxy-5-cyanophenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methylphenyl, 4-Hydroxy-3-nitrophenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 2-Sulfophenyl, 3-Sulfophenyl, 4-Sulfophenyl, 2,3,4-Trihydroxyphenyl, 2-Ethoxycarbonylphenyl, 3-Ethoxycarbonylphenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl, 2-Carbamoylphenyl, 3-Carbamoylphenyl, 4-Carbamoylphenyl, 2-Sulfamoylphenyl, 3-Sulfamoylphenyl, 4-Sulfamoylphenyl, 3-Acetamido-4-hydroxyphenyl, 3,5-Dinitro-4-hydroxyphenyl, 3,5-Dimethyl-4-hydroxyphenyl, 2,4-Diacetoxyphenyl, 3,5-Dichlor-4-aminophenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Methoxycarbonyl-5-nitrophenyl, 2-Methoxycarbonyl-3-nitrophenyl, 2-Amino-3-brom-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Methylcarbonyloxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Methylcarbonyloxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Hydroxy-3-nitro-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-hydroxyphenyl, 3-Nitro-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Hydroxy-3-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxy-4-methoxycarbonylphenyl, 3-Methyl-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-acetamidophenyl, 3-Ethyl-4-hydroxyphenyl, 3-Chlor-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3,4-Dihydroxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 3-Carboxy-4-acetoxyphenyl, 2-Hydroxy-3-propyl-5-carboxyphenyl, 3-Carboxy-

4-hydroxy-5-propylphenyl, 2-Methyl-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Ethyl-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Hydroxymethyl-4-hydroxyphenyl, 3-Brom-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Cyano-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3,4-Dihydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Acetamido-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3,5-Dicarboxy-4-hydroxyphenyl, 3-Hydroxymethyl-4-dimethylaminophenyl, 3-Hydroxymethyl-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-methoxyphenyl, 3-Carboxy-4-dimethylaminophenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-dimethylaminophenyl, 3-Acetamido-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Ethylamino-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Methyl-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-6-methylphenyl, 3-Brom-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dihydroxyphenyl, 2,6-Dihydroxyphenyl, 3-Nitro-4-acetamidophenyl, 3,4-Diacetamidophenyl, 2,4-Dichlorophenyl, 4-Chlorophenyl, 3,5-Diamino-4-hydroxyphenyl, 4-Fluorophenyl, 2,4,6-Trihydroxyphenyl, 3,5-Dinitrophenyl, 3,5-Diacetamidophenyl, 4-Cyanophenyl, 3,5-Dimethylaminophenyl, 4-Methylphenyl, 3,4-Diacetoxyphenyl, 3-Amino-4-carboxyphenyl, 3-Carbamoyl-4-hydroxyphenyl, 3-Methoxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Carboxy-5-methoxyphenyl, 3-Amino-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Nitro-5-carboxyphenyl, 3-Carboxy-5-aminophenyl, 2-Hydroxy-3-carboxyphenyl, 3-Methyl-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Carboxy-4-methoxyphenyl, 3-Amino-4-hydroxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Amino-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Chlor-4-hydroxy-5-carboxyphenyl, 2-Hydroxy-5-carboxyphenyl, 3-Carboxy-4-acetamidophenyl, 3-Carboxy-4-hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)phenyl, 3-Carboxy-4-aminophenyl, 3-Hydroxy-5-carboxyphenyl, 3,5-Dihydroxy-4-carboxyphenyl, 2,4-Dihydroxy-5-carboxyphenyl, 2-Methoxy-5-carboxyphenyl, 2-Hydroxy-3-nitro-5-carboxyphenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)phenyl, 3-Ethoxycarbonyl-4-acetamidophenyl, 3-Methoxycarbonyl-5-hydroxyphenyl, 2-Hydroxy-4-acetamido-5-methoxycarbonylphenyl, 2-Methoxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Sulfo-4-methoxyphenyl, 5-Methoxycarbonylpyrrol-2-yl, 5-Methoxycarbonylfuran-2-yl, 2-Ethoxycarbonyl-4-methylpyridin-6-yl, 5-Ethoxycarbonylthiophen-2-yl, 3-Methoxycarbonylpyridin-5-yl, 4-Cyanopyridin-2-yl, 2-Methyl-3-carbamoylpyridin-5-yl, 2-Methoxycarbonylpyridin-4-yl, 2-Methoxycarbonylpyridin-5-yl, 2,6-Dimethyl-3-carbamoylpyridin-5-yl, Indol-2-yl, 5-Carboxypyrrol-2-yl, 6-Carboxypyridin-2-yl, 6-Ethoxycarbonylpyridin-2-yl, 5-Carboxyfuran-2-yl, 6-Hydroxymethylpyridin-2-yl, 2-Carboxy-4-methylpyridin-6-yl, 5-Carboxythiophen-2-yl, 4-Ethoxycarbonylthiazol-2-yl, 4-Carboxythiazol-2-yl, 4-Carboxy-5-methylthiazol-2-yl, 3-Carboxypyridin-5-yl, 4-Carboxypyridin-2-yl, 5-Carboxypyridin-2-yl, 3-Carboxypyridin-2-yl, 2-Carboxypyridin-4-yl, 2-Carboxypyridin-5-yl, 2-Methyl-3-carboxypyridin-5-yl, 2,6-Dimethyl-3-carboxypyridin-5-yl, 4-Methyl-5-methoxycarbonylthiazol-2-yl, 5-Carboxypyrimidin-2-yl, 6-Carboxypyrazin-2-yl, 4-Carboxypyrrol-2-yl, 4-Carboxyfuran-2-yl, 5-Carboxyfuran-3-yl, 4-Carboxythiophen-3-yl, 5-Carboxythiophen-3-yl, 5-Carboxythiazol-2-yl, 4-Methyl-6-hydroxymethylpyridin-2-yl-N-oxid, 2-Methylpyridin-2-yl-N-oxid, Pyridin-4-yl-N-oxid, 6-Chlorpyridin-2-yl, Pyridin-2-yl-N-oxid, 4-Carboxy-6-ethoxycarbonylpyridin-2-yl, Pyrazin-2-yl-4-oxid, Pyrazin-2-yl-1,4-dioxid, Pyrimidin-2-yl-1-oxid, 2-Acetamido-3-carboxythiophen-5-yl, 3-Acetylpyrid-2-yl, 2-Amino-3-ethoxycarbonylthiophen-5-yl, 2-Amino-4-methylpyrimidin-5-yl, 4-Aminopyrid-3-yl, 5-Cyano-4-hydroxy-2-methylpyrid-3-yl, 5-Ethoxycarbonyl-2-hydroxy-4-methylpyrid-3-yl, 3-Ethoxycarbonyl-5-methylisoxazol-4-yl, 3-Ethoxycarbonylisoxazol-5-yl, 2-Methylaminothiazol-5-yl, 3-Methylpyridin-2-yl, 4-Methylpyridin-2-yl, 2-Methylpyrimidin-4-yl, 5-Hydroxypyridin-2-yl,

3-Chlorpyridin-4-yl, Pyrazin-2-yl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 6-Ethoxycarbonyl-5-hydroxypyridin-2-yl, Pyrimidin-2-yl, 6-Carboxy-5-hydroxypyridin-2-yl, 6-Hydroxymethyl-4-methylpyridin-2-yl, 2-Methylpyridin-4-yl, 2-Cyanopyridin-4-yl, 2-Acetoxypyridin-4-yl, 3-Nitro-6-methoxycarbonylpyridin-2-yl, 3-Acetyl-4-ethoxycarbonylpyridin-5-yl, 2-Methoxy-3,4-dimethoxycarbonylpyridin-6-yl, 2-Furyl, 4-Chlorpyridin-2-yl, 2-Hydroxymethylpyridin-4-yl, 3-Methoxycarbonylpyridin-2-yl, 5-Ethoxycarbonylimidazol-2-yl, 5-Carboxypyrazin-2-yl, 4-Carboxypyrimidin-2-yl, 5-Carboximidazol-2-yl, 4-Fluor-6-carboxypyridin-2-yl, 4-Methoxy-6-carboxypyridin-2-yl, 4-Hydroxy-6-carboxypyridin-2-yl, 4-Amino-6-carboxypyridin-2-yl, 4-Dimethylamino-6-carboxypyridin-2-yl, 4,6-Dicarboxypyridin-2-yl, 3-Carboxypyrazin-2-yl, 3-Cyanopyrazin-2-yl, 5-Cyanopyrazin-2-yl, 6-Cyanopyrimidin-2-yl, 6-Cyanopyridin-2-yl und 3-Carboxy-4-hydroxy-7-chlorchinolin-2-yl genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren und Basen. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Phenyl-1-4C-alkoxy oder 2-Indanyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

- R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Pyrazol, Imidazol, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten, n 0 oder 1 bedeutet, wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder Phenyl-1-4C-alkoxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol und Indolizin, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,

- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten, n 0 oder 1 bedeutet, wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline und Isochinoline und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-5C-Cycloalkoxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 und R45 substituiertes Pyridin darstellt, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und
- R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten, n 0 oder 1 bedeutet, wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet, die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 Cyclopentyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin darstellt, wobei

R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy und

R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy bedeuten,

n 0 oder 1 bedeutet,

wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Hervorzuhebende besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

R1 Methoxy bedeutet,

R2 Cyclopentyloxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R4 einen durch R41 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 substituiertes Pyridin darstellt, wobei

R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Sulfamoyl oder Hydroxy und

R44 Wasserstoff bedeuten,

n 0 oder 1 bedeutet,

wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z die Gruppe -C(S)-NH₂ bedeutet mit Verbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R3, R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umsetzt, und daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze oder daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

Welche Abgangsgruppen Y geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Beispielsweise wird von geeigneten Verbindungen der Formel III ausgegangen, in denen Y die Bedeutung Halogen insbesondere Brom oder Chlor hat. Im übrigen erfolgt die Umsetzung auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise (z.B. wie in EP 0 513 387 und EP 0 600 092 beschrieben) in einem geeigneten Lösungsmittel und in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base, vorzugsweise bei Reaktionstemperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und bei Reaktionszeiten zwischen einer Stunde und zwei Tagen. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Propanol, cyclische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, halogenierte Koh-

lenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform, polare Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril oder Dimethylsulfoxid oder gewünschtenfalls auch Gemische der genannten Lösungsmittel. Bevorzugte Basen die Verwendung finden sind Stickstoffbasen wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin. Die Basen können dabei im äquimolaren Verhältnis (bezogen auf Verbindungen der Formel III) oder vorzugsweise im Überschuß zugesetzt werden.

Gewünschtenfalls können erhaltene Verbindungen der Formel I auch durch Anwendung dem Fachmann bekannter Methoden in andere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. Beispielhaft sei die Herstellung von Carbonsäureamiden der Formel I aus den entsprechenden Carbonsäuren der Formel I genannt. Dazu können die Carbonsäuren der Formel I mit geeigneten Aminen in einer Weise, wie sie dem Fachmann zur Synthese von Carbonsäureamiden bekannt ist, umgesetzt werden. Gewünschtenfalls wird die Carbonsäure der Formel I vor der Aminolyse in ein geeignet aktiviertes Derivat, beispielsweise ein entsprechendes Säurehalogenid übergeführt. Als geeignete Amine die eingesetzt werden können seien beispielsweise Ammoniak, Methylamin oder Ethylamin genannt. Beispielhaft sei auch die Herstellung von Carbonsäuren der Formel I aus entsprechenden Estern der Formel I erwähnt, beispielsweise durch Verseifung auf eine dem Fachmann bekannte Weise.

Gewünschtenfalls können auch erhaltene Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline, Benzimidazole und insbesondere Pyridine der Formel I in die entsprechenden N-Oxide oder deren Salze übergeführt werden.

Die N-Oxidation erfolgt auf eine dem Fachmann ebenfalls vertraute Weise, z.B. mit Hilfe von m-Chlorperoxibenzoesäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Welche Reaktionsbedingungen für die Durchführung des Verfahrens im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt wer-

den können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Die Verbindungen der Formel II, worin Z die Gruppe $-C(S)-NH_2$ bedeutet, können auf dem Fachmann bekannte Weise, zum Beispiel durch Addition von Schwefelwasserstoff an Verbindungen der Formel II, worin Z eine Nitrilgruppe $(-CN)$ darstellt, hergestellt werden [z.B. wie beschrieben in: W. Christ, D. Rakow, S. Strauss, J. Heterocycl. Chem. 11, 397 (1974)].

Die Verbindungen der Formel II, worin Z eine Nitrilgruppe bedeutet, können beispielsweise wie in der Literatur beschrieben [z.B.: E. Vorwinkel, J. Bartel, Chem. Ber. 107, 1221-1227 (1974)] aus den entsprechenden Verbindungen der Formel II, in denen Z die Bedeutung Formyl $(-CHO)$ hat, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel II, worin R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen besitzen und Z die Bedeutung Formyl hat, sind entweder bekannt oder können auf bekannte Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel III, in denen R3 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, $n = 0$ ist und Y Halogen, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, sind entweder bekannt (z.B. aus EP 0 513 387 und EP 0 600 092) oder können auf bekannte Weise erhalten werden, beispielsweise durch Chlorierung respektive Bromierung entsprechender Verbindungen der Formel III, worin Y die Bedeutung Wasserstoff hat.

Die Verbindungen der Formel III, in denen R3 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, $n = 1$ oder 2 ist und Y Halogen, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, sind entweder bekannt oder können mit Hilfe von dem Fachmann vertrauten und in der Fachliteratur beschriebenen Methoden erhalten werden, beispielsweise durch Umsetzung von Verbindungen der Formel $R4-(CH_2)_n-Mg-L$, worin R4 die oben genannten Bedeutungen hat, $n = 1$ oder 2 bedeutet und L Halogen, insbesondere Brom bedeutet mit Verbindungen der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R3 die oben genannten Bedeutungen hat, Y eine geeignete Abgangsgruppe (insbesondere Chlor oder Brom) bedeutet und X eine geeignete Abgangsgruppe (insbesondere Chlor oder Brom) bedeutet.

Verbindungen der Formel $R4-(CH_2)_n-Mg-L$, worin $n = 1$ oder 2 bedeutet, sind aus entsprechenden Verbindungen der Formel $R4-(CH_2)_n-L$ durch Umsetzung mit Magnesium zugänglich.

Alternativ können Verbindungen der Formel III, in denen R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, R3 Wasserstoff und Y insbesondere Chlor oder Brom bedeutet auch durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IIIa (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R4 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und A eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor oder

Brom bedeutet, mit Diazomethan und anschließender Behandlung mit HCl beziehungsweise HBr erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel III, in denen R3 die oben angegebenen Bedeutungen hat, R4 einen der oben genannten durch R44, R45 und R46, bzw. durch R44 und R45 substituierten Heterocyclen, insbesondere Pyridin, darstellt, $n = 1$ ist und Y Halogen, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet, können zum Beispiel durch Umsetzung entsprechender Verbindungen der Formel $M-CH_2-R_4$, worin M ein geeignetes Metallatom, beispielsweise Lithium darstellt, mit Verbindungen der Formel IV (siehe beige-füßtes Formelblatt), worin R3 die oben genannten Bedeutungen hat, Y eine geeignete Abgangsgruppe, insbesondere Chlor oder Brom bedeutet und X eine geeignete Abgangsgruppe, beispielsweise Halogen (insbesondere Chlor oder Brom) oder 1-4C-Alkoxy (insbesondere Methoxy oder Ethoxy) bedeutet, erhalten werden. Die Umsetzung erfolgt im übrigen auf eine dem Fachmann vertraute Weise, beispielsweise so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

Verbindungen der Formel $M-CH_2-R_4$, worin M die Bedeutung Lithium hat, sind beispielsweise durch Umsetzung geeigneter Verbindungen der Formel H_3C-R_4 mit einer Alkylolithiumverbindung, beispielsweise Butyllithium unter üblichen Reaktionsbedingungen zugänglich.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Ebenso können weitere Verbindungen der Formel I, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden.

In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, h für Stunde(n), RT für Raumtemperatur, Min. für Minute(n), Tol. für Toluol, EA für Ethylacetat, AcOH für Essigsäure, PE für Petrolether und DMF für Dimethylformamid. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

Beispiele

Endprodukte

1. 2-[3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl]-4-phenylthiazol

330 mg (2,1 mmol) Chloracetophenon werden geschmolzen und zusammen mit 503 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid in 40 ml Ethanol 9 h am Rückfluß gekocht. Man engt ein, nimmt in Ethylacetat auf, schüttelt zweimal mit 2 N NaOH und ges. NaCl-Lösung und trocknet über MgSO_4 . Umkristallisation aus Methanol liefert 470 mg (67 %) der Titelverbindung vom Schmp. 67-69°C.

2. 2-[2-[3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl]-thiazol-4-yl]-benzoessäure

2,1 g (8,27 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid, 2,2 g (9,09 mmol) 2-Bromacetyl-benzoessäure und 2,0 ml (18,18 mmol) N-Methylmorpholin werden 12 h bei RT in 70 ml Ethanol gerührt. Man engt ein, nimmt in Wasser auf und extrahiert zuerst bei pH 10, dann bei pH 1 mit Ethylacetat. Die organische Phase der sauren Extraktion wird getrocknet, eingeengt und der harzige Rückstand über Kieselgel (Tol:EA:AcOH = 9:0,9:0,1) chromatographiert. Man erhält 240 mg (7 %) der Titelverbindung vom Schmp. 143-147°C.

3. 3-[2-[3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl]-thiazol-4-yl]-benzoessäure Hydrochlorid

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid, 550 mg (2,2 mmol) 3-Bromacetyl-benzoessäure und 0,5 ml (ca. 35 mmol) Triethylamin werden 2 h bei RT in 20 ml Ethanol gerührt. Man engt ein, nimmt in Wasser auf, säuert an und extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird getrocknet, eingeengt und der harzige Rückstand mit verdünnter Essigsäure verrieben. Man chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Tol:EA:AcOH = 45:5:1). Die reinen Produktfraktionen werden eingeengt und der Rückstand mit 20 ml 0,5 N HCl verrieben. Man erhält 380 mg (44 %) der Titelverbindung vom Schmp. 169-172°C.

4. 3-[2-[3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl]-thiazol-4-yl]-benzoessäureethylester Hydrochlorid

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid und 535 mg (2,2 mmol) 3-Bromacetyl-benzoessäure werden in 20 ml Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach einer weiteren Zugabe von 251 mg (1,0 mmol) des Thioamids läßt man weitere 2 h kochen. Das Reaktionsgemisch

wird eingengt, alkalisch ausgeschüttelt und über Kieselgel chromatographiert (Tol:EA = 10:1). Die produkthaltigen Fraktionen werden eingengt, in 5 ml Ethylacetat aufgenommen und mit etherischer HCl behandelt. Es fallen 160 mg (19 %) der Titelverbindung als amorpher Feststoff an.

5. 4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-benzoesäure

3,85 g (15,3 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid, 3,72 g (15,3 mmol) 4-Brom-acetyl-benzoesäure und 5,1 ml (45,9 mmol) N-Methylmorpholin werden in 70 ml Ethanol 1 h zum Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 4,4 g (73 %) der Titelverbindung vom Schmp. 228°C.

6. 4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-benzamid

600 mg (1,64 mmol) der Verbindung 5 werden in 3 ml Thionylchlorid 30 Min. zum Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 5 ml Aceton aufgenommen. Nach Zutropfen von 10 ml konz. Ammoniak wird 10 Min. nachgerührt, der Niederschlag abgesaugt und mit wenig Aceton nachgewaschen. Man erhält 384 mg (59 %) der Titelverbindung vom Schmp. 228°C.

7. 2-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-pyridin Hydrochlorid

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid und 560 mg (2,0 mmol) 2-Brom-1-(pyridin-2-yl)-ethanon Hydrobromid werden in 20 ml Ethanol bei 40°C gerührt. Nach 1 h setzt man weitere 280 mg (1,0 mmol) 2-Brom-1-(pyridin-2-yl)-ethanon Hydrobromid zu und rührt nochmals 2 h bei 40°C. Man engt ein, nimmt in Ethylacetat auf und schüttelt mit 0,5 N NaOH. Die organische Phase wird getrocknet und eingengt. Das Hydrochlorid wird aus einem Gemisch aus Aceton und 6 N HCl kristallisiert. Man erhält 108 mg (14 %) der Titelverbindung vom Schmp. 143-145°C.

8. 3-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-pyridin

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid, 560 mg (2,0 mmol) 2-Brom-1-(pyridin-3-yl)-ethanon Hydrobromid und 0,28 ml (2,0 mmol) Triethylamin werden in 20 ml Ethanol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt ein, nimmt den Rückstand in Ethylacetat auf und schüttelt basisch aus. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und aus 15 ml 60%igem Methanol kristallisiert. Man erhält 390 mg (55 %) der Titelverbindung vom Schmp. 96-98°C.

9. 4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-pyridin Hydrochlorid

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid und 560 mg (2,0 mmol) 2-Brom-1-(pyridin-4-yl)-ethanon Hydrobromid werden in 20 ml Ethanol 48 h bei RT gerührt. Anschließend wird eingengt und in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit 2 N NaOH, trocknet über MgSO_4 und engt ein. Das Hydrochlorid kristallisiert in der Siedehitze aus 15 ml Ethanol unter Zusatz von 5 ml 2 N HCl. Es werden 479 mg (59 %) der Titelverbindung erhalten (Schmp. 221°C).

10. 2-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-phenol

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid und 340 mg (2,0 mmol) α -Chlor-2-hydroxyacetophenon werden in 20 ml Ethanol 8 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt ein, nimmt in Ethylacetat auf und wäscht mit 0,5 N NaOH. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Den harzigen Rückstand kristallisiert man aus 5 ml Ethanol um und erhält 600 mg (80 %) der Titelverbindung vom Schmp. 99-100°C.

11. 3-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-phenol

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid und 500 mg (2,0 mmol) α -Brom-3-hydroxyacetophenon werden in 40 ml Ethanol 16 h bei RT gerührt. Die Lösung wird eingengt und der Rückstand zwischen 2 N NaOH und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und eingedampft, den Rückstand nimmt man in 10 ml Aceton auf und fällen das Hydrochlorid mit etherischer HCl. Man erhält 670 mg (84 %) der Titelverbindung vom Schmp. 145°C.

12. 4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-phenol Hydrobromid

584 mg (2,30 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid und 500 mg (2,30 mmol) α -Brom-4-hydroxyacetophenon werden in 40 ml Ethanol 30 Min. bei 50°C gerührt. Die Lösung wird eingengt und der Rückstand mit Ethylacetat verrührt. Man erhält 775 mg (91 %) der Titelverbindung vom Schmp. 190°C.

13. 3-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-benzolsulfonsäureamid

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid und 520 mg (2,0 mmol) 3-Bromacetyl-benzolsulfonamid werden in 20 ml Ethanol 3 h bei 40°C gerührt. Die Lösung wird eingengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die wäßrige Phase wird mit 2 x 30 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Man engt ein und verreibt den amorphen Rückstand mit siedendem Ethanol.

Nach Umkristallisation aus Methylethylketon werden 356 mg (41 %) der Titelverbindung erhalten.
Schmp. 211-213°C.

14. 4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-benzolsulfonsäureamid

500 mg (2,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid und 600 mg (2,0 mmol) 4-Bromacetyl-benzolsulfonamid werden in 40 ml Ethanol 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wird eingengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die wäßrige Phase wird mit 2 x 30 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Man engt ein und kristallisiert aus 25 ml Methanol. Es werden 390 mg (49 %) der Titelverbindung erhalten. Schmp. 171-172°C.

15. 2-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl-methyl]-pyridin Hydrochlorid

730 mg (2,9 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid und 500 mg (2,9 mmol) 1-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-propan-2-on werden in 2,5 ml Ethanol auf 60°C erhitzt. Nach 4 h wird das Reaktionsgemisch zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und über Kieselgel chromatographiert (Tol:EA:Triethylamin = 90:10:1). Die vereinigten reinen Produktfraktionen werden in Diethylether gelöst und mit etherischer HCl versetzt. Die Titelverbindung fällt in einer Ausbeute von 440 mg (36 %) an. Schmp. 171-175°C.

16. 3-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-thiazol-4-yl]-benzamid

217 mg (0,55 mmol) der Verbindung 3, 88 mg (0,65 mmol) Hydroxybenztriazol und 124 mg (0,60 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid werden in 3 ml DMF gerührt. Nach 3 h bei RT versetzt man mit 3 ml eines Gemischs aus DMF und NH_3 konz. im Überschuß und rührt über Nacht nach. Es wird mit 50 ml Ethylacetat verdünnt, die organische Phase abgetrennt, mit 2 x 30 ml Wasser und 30 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Man chromatographiert über Kieselgel (Tol:EA:AcOH = 30:20:1), engt die produkthaltigen Fraktionen ein und kristallisiert aus Ethanol. Man erhält 85 mg (40 %) der Titelverbindung vom Schmp. 180-182°C.

Ausgangsverbindungen

A. 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-thiobenzoessäureamid

Eine Lösung von 12,4 g (57,1 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzonnitril in 50 ml Pyridin und 25 ml Triethylamin wird bis zur Sättigung mit H_2S versetzt. Man rührt 3 Tage bei RT und fällt das Produkt durch Zusatz von Wasser. Umkristallisation aus 400 ml PE/Tol. = 1:1. Man erhält 12,8 g (89 %) der Titelverbindung vom Schmp. 146-149°C.

B. 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzonnitril

22,0 g (100,0 mmol) 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzaldehyd in 50 ml Pyridin werden bei RT zu einer Lösung von 7,3 g (105,0 mmol) Hydroxylamin Hydrochlorid in 25 ml Wasser getropft. Man rührt 1 h bei RT und setzt 5,0 g (20,0 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ und 30,5 ml (220,0 mmol) Triethylamin zu. Anschließend werden 22,7 g (110,0 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 200 ml CH_2Cl_2 unter Temperaturkontrolle ($\leq 30^\circ\text{C}$) zugetropft. Man rührt eine weitere h nach und zerstört den Dicyclohexylcarbodiimid-Überschuss mit Ameisensäure. Der Harnstoff wird abfiltriert und das Filtrat mit verdünnter HCl gewaschen. Man trocknet über MgSO_4 , engt ein und chromatographiert den Rückstand über Kieselgel (Toluol). Die reinen Fraktionen werden eingedampft, der Rückstand in 80 ml Ethanol aufgenommen und das Produkt durch Zusatz von H_2O bei 10°C kristallisiert. Man erhält 17,6 g (81 %) der Titelverbindung vom Schmp. 34-35°C.

C. 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzaldehyd

Die Darstellung der Verbindung ist literaturbekannt. Lit.: M.J. Ashton et. al.; J. Med. Chem. 37 (11) 1696-1703 (1994).

D. 2-Bromacetyl-benzoessäure

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: J. Am. Chem. Soc. 103, 5465 (1981).

E. 3-Bromacetyl-benzoessäure

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: Schmied, Gröding, Monatshefte Chem. 84, 491, 496 (1953).

F. 4-Bromacetyl-benzoesäure

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: J. Med. Chem. 38, 358 (1995).

G. 2-Brom-1-(pyridin-2-yl)-ethanon Hydrobromid

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: K. Schank, Chem. Ber. 102, 383 (1969).

H. 2-Brom-1-(pyridin-3-yl)-ethanon Hydrobromid

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: A. Domow et. al., Chem. Ber. 84, 148 (1951).

I. 2-Brom-1-(pyridin-4-yl)-ethanon Hydrobromid

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: G. Savotnic, G. Kempter, Pharmacy 40, 384-87 (1985).

J. α -Chlor-2-hydroxyacetophenon

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: K.V. Auwers, Chem. Ber. 59, 2899 (1926).

K. α -Brom-3-hydroxyacetophenon

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: D. Durden et. al., Anal. Chem. 52, 1815 (1980).

L. α -Brom-4-hydroxyacetophenon

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: J. Chem. Soc. 1954, 1034-37.

M. 3-Bromacetyl-benzolsulfonamid

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: Chem. Abstr. 81, 169298 (1974); T. Fujikara et al., Chem. Pharm. Bull. 30, 4092-4101 (1982).

N. 4-Bromacetyl-benzolsulfonamid

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt. Lit.: Chem. Abstr. 63, 11750j (1965).

O. 1-Chlor-3-(pyridin-2-yl)-propan-2-on

13,5 g (31,7 mmol) einer 15%igen Lösung von Butyllithium in Hexan wird bei -20°C zu einer Lösung von 3,0 g (31,7 mmol) 2-Picolin in 15 ml THF getropft. Anschließend wird die Reaktionslösung bei -60°C mit 3,9 g (31,7 mmol) Chloressigsäureethylester versetzt. Man quencht mit 8,8 ml halbkonzentrierter HCl, erwärmt auf RT und extrahiert das Produkt bei pH = 8 mit Ethylacetat. Es wird eingeeengt, über MgSO₄ getrocknet und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Zyklisch-Nukleotid Phosphodiesterase (PDE) Inhibitoren (und zwar des Typs IV) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atemantriebssteigernden Wirkung) und zur Behebung von erektiler Dysfunktion aufgrund der gefäßdilatierenden Wirkung, andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des Darms, der Augen und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (Plättchen-aktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Zytokine, Interleukine, Chemokine, alpha-, beta- und gamma-Interferon, Tumornekrosisfaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute enterale Resorption (hohe Bioverfügbarkeit), eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinärmedizin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematodes, follikuläre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immunsystems (AIDS, Multiple Sklerose), Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrom)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise erektile Dysfunktion oder Koliken der Nieren und

der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen; oder auch Erkrankungen des ZNS, wie beispielsweise Depressionen oder arteriosklerotische Demenz.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die

Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-99 %. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,01 und 1 mg pro Sprühstoß. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie p.o. oder i.v. liegt zwischen 0,1 und 200 mg pro Applikation.

Biologische Untersuchungen

Bei der Untersuchung der PDE IV-Hemmung auf zellulärer Ebene kommt der Aktivierung von Entzündungszellen besondere Bedeutung zu. Als Beispiel sei die FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin)-induzierte Superoxid-Produktion von neutrophilen Granulozyten genannt, die als Luminal-verstärkte Chemolumineszenz gemessen werden kann. (Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA und Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 57: 47-76, 1992; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)).

Substanzen, welche die Chemolumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, insbesondere neutrophilen und eosinophilen Granulozyten hemmen, sind solche, welche die PDE IV hemmen. Dieses Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Dessen Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären zyklischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung. Die PDE IV-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. Biochem Pharmacol 43: 2041-2051, 1992; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 46: 512-523, 1991; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca; Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. J Allergy Clin Immunol 86: 801-808, 1990; Schade et al., The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. European Journal of Pharmacology 230: 9-14, 1993).

1. Hemmung der PDE IV-Aktivität

Methodik

Der Aktivitätstest wurde nach der Methode von Bauer und Schwabe durchgeführt, die auf Mikrotiterplatten adaptiert wurde (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 193-198, 1980). Hierbei erfolgt im ersten Schritt die PDE-Reaktion. In einem zweiten Schritt wird das entstandene 5'-Nukleotid durch eine 5'-Nukleotidase des Schlangengiftes von ophiophagus hannah (King Cobra) zum ungeladenen Nukleosid gespalten. Im dritten Schritt wird das Nukleosid auf Ionenaustauschssäulen vom verbliebenen geladenen Substrat getrennt. Die Säulen werden mit 2 ml 30 mM Ammonium formiat (pH 6,0) direkt in Minivials eluiert, in die noch 2 ml Szintillatorflüssigkeit zur Zählung gegeben wird.

Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten Hemmwerte ergeben sich aus der folgenden Tabelle 1, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Beispiele entsprechen.

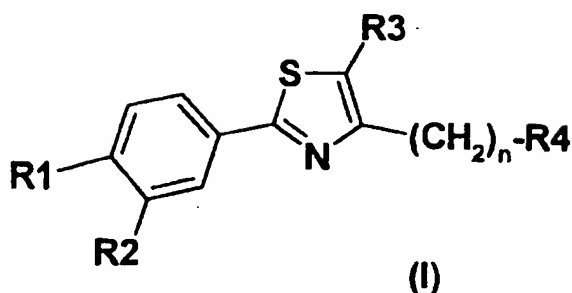
Tabelle 1

Hemmung der PDE IV-Aktivität

Verbindung	-log IC ₅₀
1	6.41
4	6.22
5	7.07
7	7.46
8	7.82
9	7.46

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

- R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Phenyl-1-4C-alkoxy, 2-Indanyloxy, 2-Tetrahydronaphthalinyloxy oder 2-Norbornanyloxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
- R4 einen durch R41, R42 und R43 substituierten Phenylring bedeutet, einen durch R44, R45 und R46 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Thiophen und Furan oder einen durch R44 und R45 substituierten Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyrazol, Imidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei
- R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
- R42 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
- R43 Wasserstoff, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Hydroxy,
- R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,

R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder 1-4C-Alkoxy und

R46 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

n 0, 1 oder 2 bedeutet,

wobei n nicht 1 oder 2 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Phenyl-1-4C-alkoxy oder 2-Indanyloxy bedeutet,

R3 Wasserstoff oder Halogen bedeuten,

R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol, Indolizin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin, Pyrazol, Imidazol, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Benzimidazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol und Isothiazol, wobei

R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,

R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,

R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und

R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

n 0 oder 1 bedeutet,

wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline, Isochinoline, Pyrimidine, Pyrazine, Imidazole, Chinoxaline, Chinazoline und Benzimidazole und deren Salze.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

- R2 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder Phenyl-1-4C-alkoxy bedeutet,
R3 Wasserstoff bedeutet,
R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder einen durch R44 und R45 substituierten mono- oder bicyclischen Heterocyclus darstellt, der ausgewählt ist aus der Gruppe Pyridin, Pyrrol, Chinolin, Isochinolin, Indol, Isoindol und Indolizin, wobei
R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,
R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und
R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,
n 0 oder 1 bedeutet,
wobei n nicht 1 bedeutet, wenn R4 Phenyl bedeutet,
die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine, Chinoline und Isochinoline und deren Salze.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

- R1 1-4C-Alkoxy oder ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
R2 3-5C-Cycloalkoxy bedeutet,
R3 Wasserstoff bedeutet,
R4 einen durch R41 und R42 substituierten Phenylring bedeutet oder durch R44 und R45 substituiertes Pyridin darstellt, wobei
R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonyl, 1-4C-Alkoxysulfonyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Cyano oder Nitro,
R42 Wasserstoff, Hydroxy, Nitro, Halogen, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl oder 1-4C-Alkoxy,
R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminosulfonyl, Amino, Mono- oder

Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Hydroxy-1-4C-alkyl, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen oder Cyano und

R45 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Carboxyl, Amino, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

n 0 oder 1 bedeutet,

wobei **n** nicht 1 bedeutet, wenn **R4** Phenyl bedeutet,

die Salze dieser Verbindungen sowie die N-Oxide der Pyridine und deren Salze.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch I, in denen

R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Cyclopentyloxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R4 einen durch **R41** substituierten Phenylring bedeutet oder durch **R44** substituiertes Pyridin darstellt, wobei

R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy und

R44 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Hydroxysulfonyl, Sulfamoyl oder Hydroxy bedeuten,

n 0 oder 1 bedeutet,

wobei **n** nicht 1 bedeutet, wenn **R4** Phenyl bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch I, in denen

R1 Methoxy bedeutet,

R2 Cyclopentyloxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R4 einen durch **R41** substituierten Phenylring bedeutet oder durch **R44** substituiertes Pyridin darstellt, wobei

R41 Wasserstoff, Carboxyl, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Sulfamoyl oder Hydroxy und

R44 Wasserstoff bedeuten,

n 0 oder 1 bedeutet,

wobei **n** nicht 1 bedeutet, wenn **R4** Phenyl bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

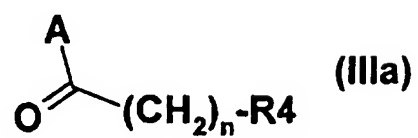
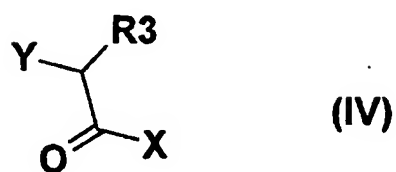
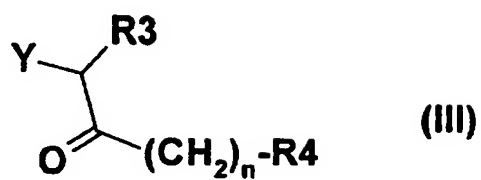
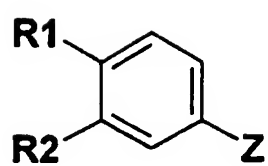
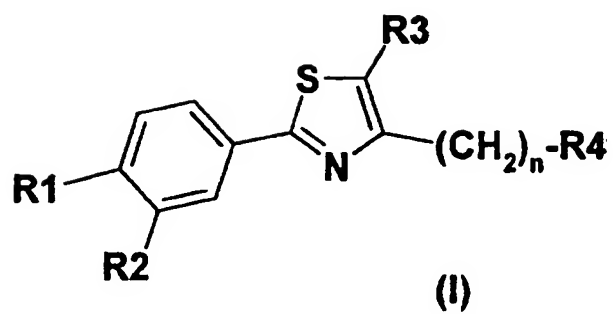
7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1, zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten.

9. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.

1 / 1

FORMELBLATT



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 97/04422

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D277/24 A61K31/425 C07D277/30 C07D417/04 A61K31/44
C07D277/26 C07D417/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 12461 A (PFIZER INC) 9 June 1994 cited in the application see claim 1 -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 1997

Date of mailing of the international search report

10. 12. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/04422

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9412461 A	09-06-94	AU 673569 B	14-11-96
		AU 5539694 A	22-06-94
		CA 2150812 A	09-06-94
		CN 1094028 A	26-10-94
		CZ 9501417 A	15-11-95
		EP 0672031 A	20-09-95
		FI 935379 A	03-06-94
		HU 65928 A	28-07-94
		JP 8501318 T	13-02-96
		NO 952178 A	01-08-95
		NZ 257955 A	28-05-96
		PL 309257 A	02-10-95
		ZA 9308978 A	01-06-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte. nales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04422

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D277/24 A61K31/425 C07D277/30 C07D417/04 A61K31/44
C07D277/26 C07D417/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 12461 A (PFIZER INC) 9.Juni 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 -----	1-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5.November 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10. 12. 97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gettins, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04422

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9412461 A	09-06-94	AU 673569 B	14-11-96
		AU 5539694 A	22-06-94
		CA 2150812 A	09-06-94
		CN 1094028 A	26-10-94
		CZ 9501417 A	15-11-95
		EP 0672031 A	20-09-95
		FI 935379 A	03-06-94
		HU 65928 A	28-07-94
		JP 8501318 T	13-02-96
		NO 952178 A	01-08-95
		NZ 257955 A	28-05-96
		PL 309257 A	02-10-95
		ZA 9308978 A	01-06-95
